

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

JAMES MAUCOURANT

Né le 16 décembre 1910 à Limoges (Haute-Vienne)

LA MALADIE DE CHAGAS

Président : M. L. TANON, Professeur

LIBRAIRIE L. RODSTEIN

17, rue Cujas,

PARIS (5°)

1938

LE DOYEN : TIFFENEAU

I. — Professeurs

	MM
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des mala- dies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	MARION.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	LEVY-SOCIAL.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	MOCQUOT.
Clinique thérapeutique médicale	OMBREDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique propédeutique	Pierre DUVAL.
Clinique de la Tuberculose	M. VILLARET.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte ..	BEZANÇON.
Clinique cardiologie	MATHIEU.
Assistance Médico-sociale	LAUBRY.
	CROUZON.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — Agrégés en e rcerice

MM.		MM.	
ELINE	Pathologie chirur- gicale.	LANTUEJOL ...	Obstétrique.
HIETY	Pathologie médicale	LAROCHE Guy ...	Pathologie médicale
ARD Henri ...	Pathologie médicale	LAVIER	Parasitologie.
NARD Etienne	Pathologie médicale	LELONG	Pathologie médicale
ANÇON Justin	Hydrologie.	LEMAIRE	Pathologie expéri- mentale.
ILIN	Pathologie médicale	LEVEUF	Pathologie chirur- gicale.
LIARD	Histologie.	Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
HALA	Pathologie médicale	LEVY-VALENSI..	Neurologie et Psy- chiâtrie.
VALIER	Pathologie médicale	MENEGAUX	Pathologie chirur- gicale.
TE	Pathologie médicale	MOLLARET	Pathologie médicale
GNON	Physique.	MOREAU	Pathologie médicale
... ..	Urologie.	MOULONGUET ..	Pathologie chirur- gicale.
CK	Pathologie chirur- le.	MOUQUIN	Pathologie médicale
LIARD	Parasitologie.	PETIT - DUTAIL- LIS	Pathologie chirur- gicale.
TINEL	Bactériologie.	PIEDELIEVRE ...	Médecine légale.
GAUDART		PORTES	Obstétrique.
ALLIANES ...	Pathologie chirur- gicale.	RENARD	Ophthalmologie.
YET	Physiologie.	RICHET	Physiologie.
GENNES	Pathologie médicale	SANNIE	Chimie biologique.
OD	Histologie.	SENEQUE	Pathologie chirur- gicale.
GUENAU	Pathologie médicale	TROISIER	Pathologie expéri- mentale.
PHEN	Oto rhino-laryngo- logie.	TURPIN	Pathologie médicale
ARD	Pharmacologie.	VIGNES	Obstétrique.
GUENIN	Anatomie patholo- gique.	WILMOTH	Pathologie chirur- gicale.
NNON	Hygiène.		
OMME	Obstétrique.		

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.		MM.	
LAVE	Pathologie chirur- gicale.	LARDENNOIS ...	Pathologie chirur- gicale.
SQUET	Pharmacologie.	LE LORIES	Obstétrique.
AILLEY-BERT.	Physiologie.	SCHWARTZ	Pathologie chirur- gicale.
ENIOT	Obstétrique.	VAUDESCAL	Obstétrique.
TZ-BOYER ...	Pathologie chirur- gicale.		

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCC	
BRULE		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VAL -			
LEFRY-RADOT ..			
SEZARY			

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale.
METZGER	

V. — Chargés de Cours

MM.	
CHIALLEY-BERT,	
agréé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD.	Radiologie clinique
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE

En témoignage de ma reconnaissance et de
ma profonde affection.

A MON FRERE

A MA SOEUR

A MON BEAU-FRERE

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur TANON

Officier de la Légion d'Honneur

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Conseiller technique sanitaire

au Ministère de la Santé publique

*Inspecteur général des Services techniques d'hygiène
à la Préfecture de Police*

Qui a bien voulu accepter la présidence de
cette thèse,

Hommage de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur DURAND
Ancien interne des Hôpitaux de Paris
Médecin de l'Hôpital
Professeur à l'Ecole de Médecine

A MON AMI Charles BRISSET
Interne des Hôpitaux de Paris

A NOS MAITRES
de l'Institut de Médecine coloniale de Paris

A Monsieur le Professeur BRUMPT
A Monsieur le Professeur LANGERON

Avec l'expression de notre admiration et de
notre profonde gratitude.

A NOS MAITRES
dans les Hôpitaux de Paris

A Monsieur le Professeur LEMIERRE
A Monsieur le Professeur GOUGEROT
A Monsieur le Professeur LENORMAND

A NOS MAITRES

*de l'Ecole de Médecine de Limoges
et de l'Hôpital de Limoges*

A Monsieur le Docteur MARCLAND

*Directeur de l'Ecole de Médecine
Médecin de l'Hôpital*

A Monsieur le Docteur VERGER

*Ancien interne des Hôpitaux de Paris
Professeur à l'Ecole de Médecine
Chirurgien de l'Hôpital*

A Monsieur le Docteur BASSET

*Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Médecin de l'Hôpital*

A NOTRE JURY DE THESE

INTRODUCTION

Certains auteurs ont écrit que la maladie de Chagas est à l'Amérique du Sud ce que la maladie du Sommeil est à l'Afrique.

Ces deux affections présentent en effet plusieurs caractères communs :

1° La gravité des lésions entraînant souvent la mort des individus qui en sont atteints ;

2° Les localisations tissulaires des agents pathogènes qui échappent à l'action d'une thérapeutique efficace et engendrent la chronicité ;

3° Enfin la symptomatologie polymorphe capable d'égarer le diagnostic qui, pour établi avec certitude, exige la mise en évidence par une technique délicate de laboratoire, du parasite responsable : un trypanosome.

La trypanosomose américaine revêt une importance particulière du fait de sa découverte récente dans des pays qui semblaient jusqu'ici épargnés et par suite de la mise en cause du trypanosome dans certains syndromes mal définis s'observant sur des territoires où elle sévissait à l'état endémique.

Cette affection, localisée à l'Amérique centrale et à l'Amérique du Sud, est causée par le *Trypanosoma cruzi*, transmise par divers insectes notamment des réduvidés et présente des formes aiguës fébriles ainsi que des formes chroniques avec une symptomatologie complexe qui est fonction des organes lésés : cœur, corps thyroïde, système nerveux.

HISTORIQUE

Cette affection a été longtemps confondue au Brésil avec l'ankylostomose sous les noms de « cangáury » et « d'opilação ». Le trypanosome a été vu pour la première fois par Oswaldo Cruz grâce à une expérience faite sur les indications de Chagas (Ciencia médica 1924).

En 1909, Carlos Chagas examinant à Mannguihos, des Hémiptères hématophages, réduvidés du genre *Triatoma* (*Triatoma megista*), découvre dans leur tube digestif un grand nombre de formes flagellées. Ces parasites ayant été inoculés par piqûre à un ouistiti (*Hapale pénicillata*), l'animal présente vingt jours après un nombre considérable de trypanosomes dans son sang périphérique qui, injecté aux animaux de laboratoire, leur confère une maladie mortelle dans certains cas. A la suite de cette expérience, Chagas, faisant une enquête dans l'Etat de Minas-Geraes, où abondent les Triatomes, constate la présence du germe dans le sang d'un jeune chat, puis dans celui de jeunes enfants.

En 1910, Harmann et Vianna mettent en évidence la multiplication des parasites dans l'organisme et Brumpt en 1912 établit que les déjections des insectes sont infectantes et que le mode de contagion le plus fréquent est la pénétration du-

germe au niveau d'une érosion cutanée ou peut-être d'une muqueuse.

RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE

Il est intéressant de signaler certains facteurs influant sur la distribution géographique et la fréquence de la maladie humaine. Ce sont : le climat, la température moyenne élevée et la saison chaude favorisant à la fois le développement de l'hôte intermédiaire, la multiplicité de ses repas et la multiplication du parasite chez celui-ci. Nous verrons plus loin que les foyers d'endémie sont en rapport avec le degré de civilisation considéré sous l'angle de l'hygiène, le genre de vie, l'habitation.

Les plus anciens foyers connus se trouvent au Brésil dans l'Etat de Minas-Geraes (Chagas 1909) dans l'Etat de Goyaz ainsi que dans l'Etat de São-Paulo (Bayma 1914).

Depuis on a pu la signaler au Vénézuéla, dans l'Etat de Trujillo et de Miranda au Pérou, en République Argentine (Oyarzabal, Dios 1924) au San Salvador (Segovia 1913), en Bolivie, au Paraguay en Equateur (Valenzuela 1927) et en Uruguay, où le Professeur Rodolfo Talice de Montevideo l'a observée et a publié plusieurs cas.

L'affection intéresse encore d'autres points du globe l'Ile Maurice (Lafont 1912), les Indes Néerlandaises et selon Miller (1930) elle aurait été identifiée dans l'isthme de Panama.

Son domaine géographique connu s'accroît mais reste encore bien loin des limites dans lesquelles il est possible de démontrer la présence du virus.

EPIDEMIOLOGIE

Agent pathogène. Le parasite découvert par Chagas, appelé primitivement Trypanosome de Cruz (« Archives für Schiffs und Tropenhygiene ») a été dénommé Schizotrypanum de Cruz à cause de l'évolution particulière dont il paraissait être le type. Il semble que les termes de « Trypanosoma Escomeli (W. Yorke 1920), Trypanosoma neotomiae (Kofoid et Mc Culloch 1916), Trypanosoma vickersi (Brumpt 1909) lui soient synonymes.

Le Trypanosome adulte, hôte du sang périphérique du malade ou de l'animal infesté expérimentalement, est caractérisé par un corps trapu, une membrane ondulante irrégulièrement plissée et un gros blépharoplaste subterminal ; sa taille est en moyenne de 20 microns.

Il prend souvent la forme d'un croissant sur les préparations colorées, comme nous avons pu le constater nous-même.

Sa fragilité sur les frattis ordinaires ou les gouttes épaisses nécessitent quelquefois une technique spéciale de coloration sur laquelle nous nous étendrons particulièrement.

Grâce aux examens à l'état frais entre lame et lamelle lues, sur une goutte qui ne doit pas être trop grosse car l'épaisseur de sang masquerait les parasites, on peut voir à l'aide d'un objectif sec, donnant environ 500 diamètres, des formes grêles, mobiles, traversant rapidement le champ du microscope, provenant vraisemblablement du stade intracellulaire et des formes plus grandes, immobiles.

On n'a jamais observé de figures de division dans le sang circulant.

Les frottis pourront être exécutés suivant les méthodes générales et desséchés le plus rapidement possible.

Il est essentiel de disposer de lames neuves, bien dégraissées par brossage dans l'eau de savon, lavées à l'eau, conservées dans l'alcool à 90° puis essuyées soigneusement avec un linge non pelucheux. Il faut employer pour chaque frottis une goutte de sang bien ronde, bien fraîche non coagulée ; prélevée aux dépens du sang veineux par ponction ou par piqûre de la peau.

Lorsque le sang a tendance à se coaguler ou à s'étaler autour de la plaie, bien essuyer la peau et faire sourdre une nouvelle goutte par une pression légère.

Pour composer le frottis il faut :

1° Déposer une gouttelette de sang à un centimètre environ de l'extrémité d'une lame ou encore prendre cette gouttelette avec le tranchant du petit côté de la lamelle.

2° Tenir la lame inclinée à 45° et mettre le petit côté en contact avec la lame, au point où se trouve la goutte de sang ;

3° Attendre que cette goutte ait fusé par capillarité tout le long du petit côté ;

4° Pousser la lamelle de façon à étaler le sang en couches mince et uniforme, d'un seul coup sans s'arrêter ni se reprendre. Le sang doit suivre la lamelle et ne doit pas être poussé par elle ;

5° Dessécher rapidement le frottis, en agitant la lame ou en l'éventant. Cette dessiccation rapide est indispensable pour la bonne conservation de la forme des globules et des parasites. Ne jamais chauffer pour sécher.

Pour obtenir de bonnes préparations il est utile de citrater

le sang pris par ponction veineuse, le fixer aux vapeurs d'acide osmique et faire ensuite le frottis.

La méthode de Weidenreich se pratique de la façon suivante :

Mettre dans un local bouchant à l'émeri : 5 centimètres cubes d'acide osmique à 1 % avec X gouttes d'acide acétique cristallisable. Exposer d'abord la lame pendant deux minutes aux vapeurs osmiques, puis étaler le sang et, sans sécher, exposer aux vapeurs pendant une minute, sécher. Fixer par l'alcool absolu pendant dix minutes. Laver pendant une minute dans du permanganate de potassium très dilué (11 goutte de solution à 1 pour 100 dans 50 centimètres cubes d'eau) Laver à l'eau, puis sécher au buvard. Etant donné la pauvreté du sang en parasites, on peut utiliser la méthode des gouttes épaisses, employée pour déceler les hématozoaires du Paludisme.

Proposée par Ross, puis modifiée successivement, notamment par James, cette méthode a été très discutée. Actuellement tout le monde est d'accord pour reconnaître sa valeur comme procédé de diagnostic.

TECHNIQUE

1° Déposer à une extrémité de la lame une grosse goutte de sang. Etaler circulairement avec l'instrument qui a servi pour la prise de sang ou encore faire couler en large traînée d'une extrémité à l'autre de la lame. L'épaisseur de la couche doit être uniforme et peu considérable

2° Poser la lame à plat et laisser sécher à l'air et à l'abri de la poussière.

3° Désémo-globiniser et colorer en un seul temps en cou-

vrant simplement le frottis sec de iemsa dilué à 1 goutte pour 2 centimètres cubes d'eau distillée neutralisée. Colorer de trente minutes à une heure.

4° Chasser doucement le colorant avec de l'eau versée à l'aide d'une fissette, le jet étant dirigé près des bords de la lame inclinée, égoutter et laisser sécher à plat.

5° Il est indispensable de ne pas verser le colorant, mais le chasser à l'eau de façon à entraîner la pellicule et le précipité formé pendant la coloration lente.

Il existe en outre plusieurs procédés de déshémoglobination et de mordantage qui ne sont guère utilisés pratiquement que pour obtenir des préparations capables de figurer dans une collection.

Une des meilleures méthodes est celle préconisée par Knowles qui déshémoglobinise avec le mélange suivant :

Acide acétique à 2,5 %, 4 parties ;

Acide tartrique à 2 %, 1 partie.

La préparation sera ultérieurement fixée à l'alcool méthylique puis lavée à l'eau distillée neutre ou très légèrement alcooline.

COLORATION

Tous les frottis secs seront colorés par un dérivé quelconque de la méthode Romanowsky. Langeron conseille particulièrement les panoptiques et les panchromes.

METHODE PANOPTIQUE

Ce procédé donnant de très bonnes préparations est basé sur l'emploi successif du mélange de May-Grunwald et de celui de Giemsa. Le premier colore surtout les éléments acidophiles et les granulations neutrophiles tandis que le second colore les noyaux et les parties azurophiles.

La méthode comprend plusieurs temps dont voici le résumé :

1° FIXATION

Verser sur le frottis bien sec 10 gouttes de May-Grunwald.

Laisser agir, pendant trois minutes ; le liquide ne doit pas sécher ; il est bon de recouvrir avec une boîte de Petri.

2° COLORATION

Premier temps. — Verser sur le frottis une quantité de gouttes d'eau exactement à la même quantité de Way-Grunwald employée soit 10 gouttes. Bien mélanger en faisant osciller la lame et laisser agir une minute.

Deuxième temps. — Rejeter le premier colorant et égoutter la lame puis, sans laver, couvrir la lame de Giemsa dilué à 8 gouttes pour 2 centimètres cubes d'eau distillée neutralisée. Laisser agir cinq, trente ou soixante minutes.

3° LAVAGE

Laver la lame, sans rejeter le colorant, à l'aide du jet d'une pissette.

4° SÉCHAGE

Laisser égoutter et sécher à l'air, à l'abri des poussières.

L'examen se fait avec l'objectif à immersion 1/15° dans une goutte d'huile de cèdre.

On voit que le temps de coloration est laissé à l'appréciation du manipulateur et dépend en partie de la qualité du colorant employé.

METHODE PANCHROME

Ce mélange est combiné de manière à colorer le plus grand nombre possible d'éléments différents, avec des nuances particulières. Les méthodes utilisées le plus fréquemment sont celles de Laveran et de Pappenheim et se pratiquent comme nous l'avons exposé pour la coloration de la goutte épaisse au Giemsa.

Enfin il nous reste à mentionner deux méthodes électives : celle de Giemsa, et celle de Rosenbuch.

Celle de Giemsa, consiste en la technique suivante :

Le frottis est fixé à l'alcool absolu (15 à 20 minutes) puis traité pendant une vingtaine d'heures par le mélange suivant,

Giemsa Losung de Gubler XXXV gouttes, eau distillée :
20 centimètres cubes.

La méthode Rosenbuch, plus compliquée, donne des renseignements beaucoup plus précis et permet d'apercevoir un luxe de détails comparable à celui obtenu par le Romanowsky.

TECHNIQUE.

1° Fixer le frottis de l'alcool bichloruré pendant 20 à 30 minutes puis passer la préparation dans l'alcool à 70° (10 à 15 minutes).

2° Laver à l'eau distillée.

3° Laisser baigner 2 heures dans une solution d'alun ferrique à 3,5 pour cent.

4° Tremper pendant cinq minutes dans une solution d'hématoxyline alcoolique, additionnée de quelques gouttes d'une solution concentrée de carbonate de lithium.

5° Laver à l'eau courante, puis dans une solution d'alun ferrique à 2,5 pour cent pour différencier des hydrates, et monter au baume du Canada.

La partie délicate est la différenciation des éléments par lavage à la solution d'alun ; c'est d'elle que dépend tout le succès de la préparation.

Il est quelquefois nécessaire de changer le titre de la dilution de la solution d'alun suivant les résultats obtenus avec des préparations d'essai.

Les images colorées du parasite montrent que les formes immobiles possèdent un gros bléphoraplaste situé à l'extrémité postérieure et un noyau à chromatine condensée. Les

formes mobiles présentent au contraire un blépharoplaste en avant de l'extrémité postérieure, un noyau plus allongé, une chromatine plus diffuse.

On peut le trouver chez le vertébré à l'état de trypanosome libre dans le sang circulant ou intra-cellulaire sous forme de leishmania comme nous avons pu l'observer nous-même dans les cellules des fibres musculaires du myocarde.

CULTURE

Contrairement à ce qui se produit pour les autres trypanosomes, le schizotrypanum se laisse facilement cultiver sur agar-agar, suivant la méthode de Novy et Mac Neal. Voici le procédé employé :

Après avoir retiré avec une pipette stérile du sang des cavités cardiaques d'un lapin, on ajoute une quantité égale d'agar-agar fondu et on ajoute de l'eau distillée en maintenant une température constante de 50 degrés.

La culture se développe au bout de six heures donnant des éléments petits et piriformes, puis le flagelle apparaît et les organismes passent au stade adulte.

Il a pu également être cultivé sur milieu liquide par Lwoff dans un mélange composé de patides peu dégradés, riches en polypeptides : peptone Chapateaut ou peptone pepsique de muscle de bœuf peu dégradée, additionnée d'une petite quantité de sang frais défibriné.

Les meilleurs milieux sont réalisés par un mélange de sang et de sucre incorporé à un support semi-solide.

Kofroid a également réalisé des cultures sur du muscle cardiaque embryonnaire de rats et de souris de 14 à 16 jours. Le trypanosoma *Cruzi* évolue alors comme chez l'hôte vertébré.

EVOLUTION

Avant la découverte des formes *Leishmania* actives dans le processus de schizogonie, les auteurs pensaient avec Chagas que la division génératrice s'accomplissait dans le sang périphérique du vertébré-hôte.

Ainsi, Franck, dans sa thèse, admettait que l'évolution du parasite répondait au cycle suivant :

Au début de l'infection, au moment où les flagellés arrivent dans le sang, on décrivait une « phase endoglobulaire » ou phase jeune nécessaire à leur maturité. Le globule rouge aurait hébergé le parasite suivant plusieurs modalités. Tantôt il était inclus complètement, donnant l'aspect d'un noyau cellulaire étalé et semblant quelquefois le partager en deux parties ; tantôt présentant la partie antérieure ou la partie postérieure incluse dans l'hématie tandis que l'extrémité opposée était libre ; tantôt simplement accolé au globule, le point de contact répondant à n'importe quelle portion du corps.

Au fur et à mesure qu'évoluait l'affection, les parasites devenaient libres et représentaient la phase adulte.

La reproduction par scissiparité, habituelle chez les autres trypanosomes, n'ayant jamais pu être constatée, on expliquait sa multiplication par une phase schizogonique au niveau des capillaires pulmonaires des animaux infectés. On avait cru constater la présence dans ces tissus, d'éléments mâles et d'éléments femelles.

Cette conception a été abandonnée à la suite des travaux de Hartmann et Vianna.

Ces auteurs ont montré que certains trypanosomes pénètrent dans les tissus et prennent alors la forme *Leishmania*, qui par simple division cinaire donnent l'illusion d'une schizogonie.

Après une multiplication, dont tous les tissus peuvent être le siège, les formes *Leishmania* se transforment en trypanosomes qui gagnent la circulation générale. Ces formes jeunes et grêles donnent bientôt naissance aux formes adultes : leur apparition coïncide avec les accès aigus de la maladie.

HOTES VECTEURS

Les principaux hôtes vecteurs sont représentés par des hémiptères réduvidés : au Brésil, le *Triatoma megista* (Burmeister 1835) ; au Venezuela et dans les pays proches, le *Rhodnius prolixus* (Stål 1859).

La présence du *Trypanosoma Cruzi* a été démontrée chez :

Le *T. geniculata* (Chagas et Machado) ;

Le *T. chagasi* (Brumpt et F. Gomes 1914) ;

Le *T. infestans*, le *T. brasiliensis*, le *T. sordida*, le *T. vitticeps*, le *T. diomidiata*, le *Rhodnius Brumpti* (Neiva, Cesar, UPinto, etc...), l'*Eratyrus cuspidatus* (Tejera), le *T. rubrovaria* (Angel Gaminara 1923).

Brumpt pense que l'adaptation du parasite est telle que, non seulement il pourrait évoluer chez toutes les espèces de *Triatomés*, mais encore chez certains insectes.

Ses expériences remarquables ont démontré qu'il peut se développer chez :

Quatre espèces de punaises (*cimex lactucarius*, *cimex rotundatus*, *cimex coueti*, *cimex hirundinis*). ;

Deux acariens (*ornithodorus savignyi* et *ornithodorus moubata*) ;

Et enfin deux ixodes, *rhhipicephalus sanguinens* et *amblyoma cayenneuse*).

TRANSMISSION

Ces insectes, habitants des coins obscurs, sortent la nuit pour prendre leur repas aux dépens du sang des vertébrés. Quel que soit leur stade de développement (larve, nymphe, adulte) ils s'infectent par ingestion des formes *Trypanosoma* qui vont évoluer dans leur tube digestif.

On a pu déceler dans la partie postérieure de l'intestin moyen, des formes *Crithidia*. Les trypanosomes qui séjournent dans l'estomac prennent le type *Leishmania*, se multiplient et rejoignent dans l'intestin les formes *Crithidia* dont elles prennent l'aspect.

Aux dépens des *Crithidias*, en dix jours on voit apparaître les trypanosomes métacycliques pathogènes (Brumpt).

A ce moment les excréments des insectes sont capables de transmettre la maladie.

L'infection se fait par pénétration active du trypanosome à travers une muqueuse (bucale, oculaire, rectale) ou l'épiderme.

Ce dernier mode d'infestation semble être le moins fréquent et se ferait plutôt au niveau d'une plaie ou d'une érosion cutanée.

L'œdème conjonctival, la dacryoadénite observés au début de la maladie témoignent du lieu de passage du parasite.

Les insectes sont appelés dans certains pays « barbière » ou « Kissing bug » à cause de leur habitude particulière de se poser sur le visage des habitants.

Il est vraisemblable que les déjections déposées sur l'épiderme sont véhiculées jusqu'à la muqueuse oculaire par le geste naturel de grattage occasionné par la démangeaison.

La piqûre était au début seule accusée d'être le moyen de transmission et le rôle du Réduve était en tout point comparable à celui de la mouche tsé-tsé, vecteur de la maladie du sommeil.

Cette explication, vérifiée par Chagas dans son expérience de transmission du parasite au ouistiti, est encore admise de nos jours mais constitue une rareté.

De toute façon l'inoculation passe inaperçue. Cependant les signes d'infection apparaissent.

ETUDE CHIMIQUE

La diffusion des lésions de la maladie de Chagas rend compte de la difficulté de la description clinique. Nous conserverons de la description classique de Chagas la distinction fondamentale entre les formes aiguës et chroniques. Les premières permettent une vue d'ensemble de la maladie : elles correspondent à la période d'infestation, se rencontrent surtout chez l'enfant, se comportent comme une maladie du sang et des tissus réticulo-endothéliaux.

Les formes chroniques, au contraire, correspondent aux lésions constituées ; elles réalisent tous les tableaux.

Nous rassemblerons dans une description clinique commune les divers signes qui ont été observés dans ces formes chroniques, et qu'on doit pratiquement toujours chercher. Enfin nous envisagerons aux formes cliniques les divers groupements symptomatiques qu'elles peuvent réaliser.

FORME AIGUE

C'est essentiellement la forme des très jeunes enfants. C'est également la forme réalisée par les infestations expérimentales de E. Chagas chez des volontaires, d'un médecin français par accident de laboratoire. C'est enfin la forme

sous laquelle se présentent les poussées aiguës qui entrecourent certaines formes chroniques, sur lesquelles nous reviendrons.

La forme aiguë du très jeune enfant, la plus typique, réalise une infection grave, évoluant en quelques semaines vers la mort. Après une incubation silencieuse, de durée variable, oscillant autour de cinq jours, le début se marque par une élévation thermique brutale à 39 ou 40°. D'emblée, l'enfant est dans un état grave, abattu, prostré. Dès ce moment un signe de localisation très important : la bouffissure de la face, souvent asymétrique, blafarde, ne donnant pas à la palpation l'impression d'un œdème résistant, mais au contraire la souplesse de l'emphysème sous-cutané. Il existe d'ailleurs souvent une crépitation neigeuse qui complète l'analogie. Cette bouffissure de la face est parfois remplacée, souvent accompagnée par un œdème conjonctival. Dans les deux cas, cette réaction locale correspond à la pénétration du parasite, comme en témoigne la présence de leishmania dans les glandes lacrymales dont les canaux d'excrétion sont bloqués.

A cette lésion locale correspond une adénopathie régionale.

Le tableau par ailleurs réalise celui d'une grave affection sanguine : la température oscille faiblement entre 39 et 40° ; la rate et le foie sont hypertrophiés ; en quelques jours toutes les aires ganglionnaires réagissent.

L'examen de sang à cette phase de début montre la prédominance des mononucléaires. L'examen direct ne met pas

en évidence les trypanosomes, mais l'inoculation au cobaye est alors positive et permet le diagnostic.

Très rapidement surviennent des signes de diffusion : la myocardite se marque par l'assourdissement des bruits, la baisse de la tension et bientôt des troubles du rythme. L'enfant devient dyspnéique un frottement de péricardite annonce la phase terminale.

L'atteinte cérébro-spinale est quasi-constante dans ces formes aiguës graves ; atteinte méningée évidente ; signes médullaires extrêmement variables ; signes encéphaliques avec souvent de symptômes d'irritation des noyaux gris centraux.

Le tableau se complète peu à peu pour aboutir à la mort en trois semaines en moyenne, dans le collapsus cardiaque.

Ainsi, dans cette forme aiguë grave du très jeune enfant, la maladie de Chagas individualise ses caractères essentiels, avec agression de tous les tissus ; lésions locales de pénétration ; lésions endothéliales, myocardiques et nerveuses de diffusion.

Le tableau des formes aiguës de l'adulte ou des formes moins graves de l'enfant réalise un ensemble clinique plus estompé. Les signes s'atténuent progressivement et la maladie devient chronique.

FORMES CHRONIQUES

D'allure habituellement bénigne dans ses formes chroniques, la maladie de Chagas n'a pas de symptôme propre à elle. Nous décrirons d'abord les signes qui ont été rapportés avant de les grouper dans les formes cliniques dont on con-

çoit le grand nombre. Les signes les plus constants sont : cutanées circulatoires (sanguins ou cardiaques), nerveux, thyroïdiens.

Signes cutanés :

On peut en distinguer de trois ordres . l'hypertrophie de la peau et des tissus sous cutanés ; la pigmentation ; les ulcérations.

L'aspect myxœdémateux de la peau est un des signes les plus fréquents. Il se rencontre surtout chez les jeunes et s'accompagne habituellement de signes thyroïdiens.

La bouffissure des téguments prédomine au niveau du visage, qui est déformé « en pleine lune », inexpressif, les joues tombantes, les paupières demi-closes, le nez épaté. Les membres sont également atteints.

La palpation donne une double sensation : parfois se retrouve en effet la crépitation décrite dans les cas aigus ; mais l'infiltration de couche sous-cutanée donne un œdème dur, non douloureux, ne prenant pas le godet.

La pigmentation de la peau est un signe plus rare. On la rapporte aux altérations surrénaliennens (qui sont fréquentes). De fait c'est une pigmentation du type Addisonien, bronzée, plus nette aux parties normalement pigmentées, s'accroissant progressivement.

Les muqueuses sont également pigmentées.

Les ulcérations cutané-muqueuses s'observent rarement et seulement dans des cas très anciens : au niveau de la peau, ce sont de petites ulcérations torpides, de siège variable ; au niveau des muqueuses, des ulcérations cornéennes et

conjonctivales. Certains auteurs discutent l'origine de telles ulcérations.

Il faut rapprocher de ces signes cutanés, les adénopathies, constantes, généralisées : Les différentes aires ganglionnaires (surtout axillaires, sus-claviculaires inguinales, moins souvent les chaînes cervicales) sont occupées par des ganglions habituellement gros, indolents, mobiles.

Signes sanguins et endothéliaux :

L'engorgement ganglionnaire témoigne de l'affinité particulière du parasite pour les cellules du système réticulo-endothélial.

De fait, l'hépatosplénomégalie est un signe quasi-constant.

Le foie et la rate sont modérément hypertrophiés et restent souples et indolents.

La formule sanguine montre une anémie légère ; la formule blanche, dans ces formes chroniques, est variable. On retrouve souvent, à un moindre degré que dans la forme aiguë, la tendance à la monocytose. Mais certains auteurs ont signalés l'éosinophilie.

Nous décrirons plus loin les caractères parasitologiques du sang.

Signes cardio-vasculaires :

Ils sont d'une grande importance, par leur fréquence et leur gravité. Les lésions cardiaques sont le plus souvent prédominantes dans les cas mortels.

Les signes cardio-vasculaires sont d'origine myocardique.

La maladie de Chagas réalise une véritable myocardiopathie parasitaire, que le parasite se fixe dans les fibres du myocarde ou dans les cellules de son système nerveux autonome. Toute la série des troubles du rythme peut donc être réalisée.

Sans entrer dans le détail de la description de Chagas et de Villela, nous citerons l'évolution habituelle de l'atteinte cardiaque : assourdissement des bruits, extrasystoles isolées puis en salves, pincement de la tension, tachycardie. Bientôt s'installe l'arythmie complète et le malade à cette phase meurt rapidement sans avoir généralement marqué de gros signes de stase périphérique.

Des signes plus rares ont été notés : péricardites, syndrome de Stokes-Adams (dont Chagas a noté plusieurs observations).

Signes nerveux :

Ils peuvent être distingués en deux groupes : les uns relèvent d'une méningo-encéphalite diffuse ; les autres de lésions en foyers affectant surtout, semble-t-il, la capsule interne et les noyaux gris centraux.

C'est ainsi qu'on note fréquemment des signes méningés d'ordre banal, auxquels on peut rattacher les troubles psychiques. La ponction lombaire a parfois montré le trypanosome dans le liquide céphalo rachidien, avec les signes habituels d'une méningo-encéphalite chronique.

Les signes en foyers sont le plus souvent ceux d'une diplopie spasmodique. Il est à noter que les troubles des tonus musculaires sont fréquents : contractures localisées (à dis-

tinguer de la contracture méningée) ; mouvements chorci-ques ou athétosiques, hypo ou hyperkinésie.

Les troubles du langage sont également fréquents.

Par contre, on ne connaît pas d'observation d'hémiplégie.

De même il semble que les modifications des réflexes très diverses qui ont été signalées en dehors des diplegies nettes, ne répondent à aucune systématisation neurologique et puissent être rattachés à la méningo-encephalite.

On doit rappeler à propos de ces signes nerveux que Villela (1924) a pu différencier une race de Trypanosomes neurotrophe.

Signes thyroïdiens :

Ils étaient dominants dans les descriptions initiales de Chagas. On se montre actuellement plus réservés. Ainsi l'infiltration cutanée et sous cutanée ne semble plus, pour les modernes, sous la dépendance d'une lésion thyroïdienne.

De même on a réduit la part du Trypanosome Cruzi dans la genèse des goitres endémiques des régions infestées.

Néanmoins la réalité de l'atteinte thyroïdienne n'est pas contestable. Cliniquement c'est dans les formes chroniques qu'on rencontre une hypertrophie parfois très importante des deux lobes thyroïdiens. Les signes endocriniens de l'insuffisance thyroïdienne ne sont pas nettement établis.

Tels sont les signes cliniques essentiels de la forme chronique de la maladie de Chagas.

Il existe de nombreuses autres localisations.

On a décrit des troubles digestifs : diarrhées, vomissements ;

des infiltrations des séreuses : pleurésies sèches ou avec épanchements ; synovites ;

des troubles endocriniens multiples ont été cités. En particulier l'atteinte surrenaliennne a été incriminée non seulement dans l'origine de la pigmentation, mais dans celle des troubles cardio-circulatoires ;

les troubles génitaux sont intéressants à considérer : ce ne sont pas des troubles fonctionnels, mais la découverte du trypanosome dans l'ovaire, les tubes séminifères des animaux de laboratoire a permis de découvrir le mécanisme de la transmission héréditaire de la maladie.

Cette description symptomatique nous permet d'envisager la maladie de Chagas dans son ensemble. Son évolution générale peut se systématiser ainsi :

Le malade subit d'abord une poussée plus ou moins aiguë se rapprochant de celle que nous avons décrite. Il semble guéri après trois semaines, un mois. La fièvre s'éteint alors le plus souvent. Parfois persistent de petites élévations thermiques irrégulières. Le pronostic est alors dominé par la localisation dominante des parasites.

FORMES CLINIQUES

C'est ainsi que se justifie la description classique depuis Chagas des formes symptomatiques.

FORME CARDIAQUE

La plus grave dans son pronostic immédiat.

FORME NERVEUSE

Qui donne habituellement d'assez longues survies. Tantôt les signes s'atténuent en quelques années, tantôt l'évolution est lentement progressive, et le malade aboutit en cinq, dix, quinze ans, à la déchéance complète.

FORME MYXOEDÉMA TEUSE ou pseudo-myxœdémateuse, qu'on pourrait appeler forme cutanée. Elle rassemble les formes chroniques sans localisations viscérales, ou avec localisations endocriniennes. On pourrait décrire d'autres formes symptomatiques. Il est évident qu'elles ne sont jamais des formes pures.

Au point de vue de l'évolution de la maladie, il est intéressant d'isoler, en raison des discussions auxquelles elle a donné lieu, la forme à poussées aiguës. Elle se définit d'elle-même.

On sait que pour Chagas, cette forme répond à des surinfections, au lieu que pour les auteurs modernes, elle tient à un fléchissement de l'immunité.

C'est une question essentiellement doctrinale.

Enfin il faut signaler les variations de la maladie selon la répartition géographique. C'est ainsi que les cas argentins et uruguayens ne signalent pratiquement pas de lésions thyroïdiennes.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'autopsie montre l'altération des organes que l'examen clinique faisait prévoir :

Infiltration du tissu cellulaire sous cutané et réactions des séreuses, marqué par des épanchements abondants ;

Hypertrophie du foie, du corps thyroïde, de la rate, des ganglions ;

Congestion des muqueuses intestinales et des glandes génitales ;

Infiltration du tissu nerveux ;

Lésions myocardiennes et lésions ecchymotiques de péricardite.

L'examen microscopique met en évidence le passage ou la présence du parasite.

Le myocarde, envahi par les formes *Leishmania*, présente des lésions aboutissant à la destruction progressive de ses fibres.

Les éléments glandulaires du corps thyroïde contiennent également le parasite et subissent la dégénérescence séro-kystique. Le tissu hépatique est le siège de la dégénérescence graisseuse.

D'après Nattan-Larrier, la destruction placentaire permet

le passage du parasite dans la circulation fœtale et l'hérédité de l'affection.

Le sang, peu altéré, accuse un certain degré d'anémie et une diminution du taux de l'hémoglobine et tendance à la mononucléose.

En résumé, les tissus présentent les lésions de dégénérescence qui leur sont propres avec fixation élective du virus et destruction de l'élément noble.

DIAGNOSTIC

Il est opportun de soupçonner la présence de la maladie humaine dans les régions où l'on rencontre le trypanosome chez le vertébré et chez l'insecte.

La répartition géographique nous a appris que bien des cas sont encore méconnus. Certains troubles organiques observés chez des indigènes ne seraient d'après les auteurs que le reflet d'une infection bénigne.

RÉSERVOIRS DE VIRUS

Le flagellé en cause a été rencontré dans les tissus de nombreux hôtes vertébrés et invertébrés.

On a constaté également que beaucoup d'animaux sont réceptifs et capables d'accuser des symptômes plus ou moins comparables à ceux décrits dans le tableau clinique que nous en avons fait. Tels sont le chien (Mazza 1926, Reichnow 1934), le chat et d'autres animaux domestiques.

On conçoit le danger que représente la réunion sous le même toit du réservoir, de l'hôte intermédiaire et de l'homme sain.

Les principaux réservoirs sont constitués par les malades et par des vecteurs présentant un parasitisme bien supporté,

On peut citer : les divers Tatous (*Dasypus novemcinctus*, *Dasypus sexcinctus*, *Dasypus unicinctus*, *Chaetophractus vellorus*, *Dasypus hybridus*, *Dasypus paraguayense*) ;

Une loutre (*Lutreolina crassicaudata*) ;

La sarigue (*Didelphis aurita*, *Didelphis marsupialis*. — Tejera, Roberston) ;

D'après Chagas et Horta, un singe : le *Chrysothrix sciureus* ;

Des rongeurs (*Neotoma fuscipes*) dont les nids renferment un agent vecteur : le *Triatoma protacta*.

EXAMENS DE LABORATOIRE

Les examens de laboratoire pratiqués selon les méthodes nouvelles permettent de déceler le *Trypanosoma cruzi* chez le réservoir de virus, chez l'hôte intermédiaire, et chez l'homme. Ils sont indispensables pour affirmer le diagnostic étiologique précis.

L'examen direct du sang après coloration, est souvent négatif de sorte qu'il est indispensable d'utiliser le procédé proposé par Brumpt et adopté dans nombreux laboratoires sud-américains :

LE XÉNODIAGNOSTIC

C'est une culture naturelle du parasite dans le tube digestif de l'hôte intermédiaire naturel ou d'un hôte vicariant.

On utilise, à cet usage, des Triatomes ou des Rhodnius « neufs » élevés au laboratoire, qui s'infectent par piqure dans 100 pour 100 des cas.

Les larves au troisième stade, particulièrement voraces,

sucent 50 à 500 fois plus de sang qu'il n'est possible d'en mettre entre l'âme et la lamelle.

On examine les excréta ou les organes digestifs après autopsie à partir du 8^e ou du dixième jour.

La méthode a été reconnue efficace dans un très grand nombre de cas envisagés. Villela, Bicalho et Chagas proposent l'inoculation au cobaye et après une incubation de quinze jours en moyenne la recherche des formes *Leishmania* dans le myocarde.

Les ponctions ganglionnaires, lombaires ou musculaires sont négatives, inconstantes ou douloureuses.

Par contre, la réaction de fixation préconisée par Guerreiro, Machado, Villela et Bicalho a présenté une valeur spécifique en prenant pour antigène l'extrait glycéринé de cœur ou de rate de jeunes chiens infectés. L'intra-dermo-réaction semble être négative (M. da Cunha).

TRAITEMENT. — PROPHYLAXIE

La médication trypanocide habituelle (Bayer-205) n'a donné aucune amélioration de l'état général des malades. Seule l'émétique semble agir sur les formes rencontrées dans le sang circulant. On en est réduit à appliquer une médication symptomatique.

La prophylaxe consiste en la destruction des insectes et des réservoirs à virus ainsi qu'en l'amélioration de l'hygiène des habitations par construction de maisons neuves en ciment et en pierres.

CONCLUSIONS

De l'étude que nous venons de faire, il ressort que la maladie de Chagas sévit sur un domaine géographique très vaste.

Autrefois elle était considérée comme exceptionnelle. Actuellement il est de règle de rechercher le trypanosome dans les pays d'endémie ou dans ceux habités par un hôte infecté et devant des signes cliniques comparables à ceux que nous avons décrits.

Le diagnostic positif commandera l'isolement du malade.

Nous avons vu que la gravité de l'affection et l'inefficacité de son traitement pose le même problème en Amérique du Sud que la maladie du sommeil en Afrique et en ce sens, la comparaison initiale de cet exposé est justifiée.

Il ne s'agit pas de lutter contre le germe lui-même, si répandu, mais plutôt d'éviter la contagion humaine.

Cette prophylaxie nécessite une amélioration des conditions d'existence des individus en danger : c'est le but poursuivi par l'hygiène.

Vu : *Le Doyen*

TIFFENEAU

Vu : *Le Président de la Thèse*

L. TANON

Vu et permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

G. ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

BRIT. — Méd. Journ. II. 1901.

E BRUMPT. — Le xénodiagnostic. Applications au diagnostic de quelques infections parasitaires et en particulier à la trypanosomose de Chagas (*Bull. Soc. pathol. exot.* VII, p. 706, 1914. — *Bulletin de la Société de Pathologie exotique et des Sociétés filiales*, Paris 1912, p. 22, 26 et 360-364. — *B. Path. exot.* 1913. — *Précis de parasitologie*, 5^e édition).

CARINI et MACIEL. — *Bull. Soc. pathol. exot.* 1914.

CHAGAS. — *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 1909.

CHAGAS et VILLELA. — *Tropical diseases Bulletin* (Londres) 1923.

E. CHAGAS. — Comptes rendus de la Société de Biologie et de ses filiales et associées (Paris) 1936.

DIAS. — Compte rendu de la Soc. de Biol. 1934 et 1935.

ESCOMEL. — *Bull. de pathol. exot.* 1919.

FRANÇA. — *Bull. Soc. portugaise. sc. nat.* I. 1907.

FRANCK. — La nouvelle trypanosomiase ou trypanosomiase américaine (Thèse de Bordeaux 1910).

GALLIARD. — *Ann. de parasit.* VIII, 1930.

GIEMSA. — *Zur Schnellfärbung* (Romanovsky-Färbung), von Trockenousstrichen (*Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde etc.*). Abt. I, originale LXXIII (Iéna).

HARTMANN et VIANA. — *Bull. Soc. path. exot.* 1911.

JOHNSSON et RIVAS. — *Américan Journal of Hygiène* (U. S. A.).

JOURN. ROY. SOC. LONDON, 1901.

JOYEUX et SICE. — Précis de Médecine Coloniale, édition 1937.

KOFOID. — *Tropical diseases, Bull. London* 1936.

LACOSTE. — *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 1927.

LANGERON. — Précis de Microscopie, édition 1934.

LAVERAN et MESNIL. — Trypanosomes et Trypanosomiasés.

LEISMAN. — *A Method of Producing Chromatin Staining in Section Journ. of Hygiene IV*, 1904.

LESTOQUARD. — *Compt. Rend. Soc. Biol. XCIV* (1926).

LWOFF. — *Bull. Soc. Path. Exot.* 1929.

MUHLENS. — *Ciencia medica* 1924.

NATTAN-LARRIER. — *Bull. Soc. path. exot.* 1921, A cord. 1928.

SEIVA. — *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz II* 1910.

NIMI. — *Tropical diseases, Bull. London* 1936.

PAPPENHEIM. — *Panoptische Universal farbung für Blutpräparate. Medizinische Klinick IV*.

PARRAT ET LESTOQUARD. — *Bull. Soc. path. exot. XVIII* 1925.

PONSELLE. — *Technique pour la coloration des Trypanosomes et Trypanoplasmes de culture. C. R. soc. de Biol. LXXIV*, 1913.

TEJERA. — *Bull. Path. exot.* 1919.

Trans. Roy. Soc. Trop. Med. XXIII, 1919.

VILLELA. — *Comptes rendus de la Soc. de Biol* 1924.

Memorias do Instituto Oswaldo Cruz 1932.

